

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 38/13, 9/48, 47/10, 9/08		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/38702 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 6. Juli 2000 (06.07.00)
(21) Internationales Aktenzeichen:	PCT/EP99/10358	(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CZ, HU, JP, NO, PL, RU, SK, US, ZA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum:	23. Dezember 1999 (23.12.99)		
(30) Prioritätsdaten: 198 59 910.2	23. Dezember 1998 (23.12.98) DE	Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): RATIO-PHARM GMBH [DE/DE]; D-89070 Ulm (DE).			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FISCHER, Wilfried [DE/DE]; Mainstrasse 15, D-85579 Neubiberg (DE).			
(74) Anwalt: LEDERER, KELLER & RIEDERER; Prinzregentenstrasse 16, D-80538 München (DE).			

(54) Title: CYCLOSPORIN SOLUTION**(54) Bezeichnung:** CYCLOSPORIN-LÖSUNG**(57) Abstract**

The invention relates to a cyclosporin solution which contains dexamphenol as solubilizing agent and in water forms stable colloidal solutions which can be diluted with water to any volume without precipitation of the cyclosporin.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft eine Cyclosporin-Lösung, die Dexpanthenol als Lösungsvermittler enthält und die in Wasser stabile kolloidale Lösungen bildet, die beliebig mit Wasser verdünnbar sind, ohne daß das Cyclosporin präzipitiert.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun			PT	Portugal		
CN	China	KR	Republik Korea	RO	Rumänien		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SG	Singapur		
EE	Estland	LR	Liberia				

Cyclosporin-Lösung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Cyclosporin-Lösung.

Cyclosporine sind eine bekannte Gruppe cyclischer Undekapeptide. Cyclosporin A ($C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$, Molekulargewicht 1202) findet Anwendung als immunsupprimierendes Arzneimittel zur Behandlung von Gewebeabstoßungsreaktionen oder überschießenden Immunreaktionen des Körpers und ist beispielsweise als Sandimmun[®] und Neoral[®] im Handel erhältlich. Neben Cyclosporin A sind eine Reihe von Nebenmetaboliten bekannt (Cyclosporine B-Z), die strukturell und zum Teil auch wirkungsmäßig eine nahe Verwandtschaft zu Cyclosporin A aufweisen.

Der internationale Freiname für ein zur Immunsuppression verwendetes Cyclosporin ist Ciclosporin.

Es ist darüber hinaus bekannt, daß Cyclosporin A in Wasser sehr schlecht löslich ist. Hieraus ergibt sich die Problematik der Formulierung von gut und schnell absorbierbaren pharmazeutischen Cyclosporin A-Zubereitungen, da die schnelle und vollständige oder nahezu vollständige Absorption des Wirkstoffs eine unabdingbare Voraussetzung für eine zuverlässige Wirksamkeit bei den lebenswichtigen Indikationen wie der Unterdrückung der Gewebeabstoßung nach Organtransplantationen ist. Im Stand der Technik wurden zahlreiche Versuche unternommen, Cyclosporin A in einer gut absorbierbaren Formulierung zur Verfügung zu stellen. Aufgrund der großen Lipophilie des Cyclosporin A wurden pharmazeutische Zusammensetzungen mit üblichen festen und flüssigen pharmazeutischen Trägerstoffen formuliert, die jedoch oft Nachteile, wie eine unzureichende Resorption (Cavanak und Sucker, Formulation of Dosage Forms, Prog. Allergy, 38, 65-72 (1986)), eine schlechte Verträglichkeit oder physikalische Instabilitäten wie ein Auskristallisieren des Wirkstoffes aufwiesen. Auch erwies es sich als nachteilig, daß die Löslichkeit des Wirkstoffes in der Zubereitung vielfach gering ist (ca. 3%), was bei einer täglichen Dosis von bis zu 1 g Cyclosporin A eine Einnahmemenge von bis zu 30 g der Formulierung bedeutet.

Das Patent DE 29 07 460 offenbart zur Lagerungs- und Resorptionsverbesserung von Cyclosporin A den Einsatz eines Trägerstoffs aus einem Polyalkylenglycol-Triglycerid, einem Fettsäuretriglycerid und einem Mono- oder Diglycerid. Die Formulierung findet als Trinklösung, Injektionslösung oder Kapselinhalt Verwendung. Zur Löslichkeitsförderung kann Ethanol zugesetzt werden. Eine solche Lösung wird relativ gut resorbiert, jedoch mit dem Nachteil, daß der Blutspiegel sehr stark variieren kann und von der Nahrungsmittelaufnahme abhängig ist.

Eine verbesserte Formulierung wird in DE 39 30 928 als sogenanntes Mikroemulsionsvorkonzentrat beschrieben, das aus einer hydrophilen Phase, einer lipophilen Phase und einem Emulgator besteht. Die hydrophile Komponente kann ein C₁-5-Alkyl- oder Tetrahydrofurfuryldiether oder ein Partialether niedermolekularer Mono- oder Polyoxyalkandiole oder 1,2-Propylenglycol sein. Die lipophile Komponente kann ein mittelkettiges Triglycerid sein. Als Emulgator wird z.B. ein polyethoxyliertes Pflanzenöl vorgesehen.

In einer vergleichenden Absorptionsstudie an Beagle Hunden konnte eine 49%-ige Verbesserung der Absorption im Vergleich zu der in dem DE 29 07 460 offenbarten Formulierung gefunden werden.

Die DE 195 21 974 beschreibt eine Lösung von Cyclosporin A in einer Mischung aus einem emulgierenden Vitamin E-Derivat, einem weiteren Emulgator, wie einem Polyoxyethylen-Pflanzenölester und Ethanol. Die Formulierung zeigt einen zur Formulierung der DE 39 30 928 vergleichbaren Blutspiegelverlauf in Beagle Hunden.

Die WO 97/35603 beschreibt eine Mikrodispersion, umfassend amorphes Cyclosporin A, niedere Alkanole und Polyoxyalkylenemulgatoren als Co-Lösungsmittel.

Die WO 97/07787 offenbart eine Cyclosporinformulierung, die ein Alkanollösungsmittel mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen und einen Emulgator umfaßt, ausgewählt aus Polyoxyethylenalkoholen und Fettsäuremonoestern von ethoxylierten C₄-6-Polyolen.

Es besteht weiterhin ein Bedürfnis nach einer preiswerten, gut verträglichen und stabilen Cyclosporin-Zubereitung, die insbesondere leicht herstellbar ist, die leicht mit Wasser mischbar ist und darin eine stabile Cyclosporin-Lösung bildet, die bei oraler Applikation eine gute Resorption des

Cyclosporins gewährleistet und die Cyclosporin in hoher Konzentration enthalten kann.

Ein Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht somit darin, eine Cyclosporin-Zubereitung zur Verfügung zu stellen, die die vorstehend genannten Vorteile aufweist.

Es wurde nun überraschend gefunden, daß eine Lösung von Cyclosporin in ausschließlich wassermischbaren Hilfsstoffen nur in Kombination mit Dexpantenol, einem anionischen Tensid und einem nichtionischen Tensid oder einer Mischung nichtionischer Tenside in Wasser stabile kolloidale Lösungen bildet, die beliebig mit Wasser verdünnbar sind, ohne daß das Cyclosporin präzipitiert. Bioverfügbarkeitsuntersuchungen zeigten eine gute Absorption des Wirkstoffes nach oraler Gabe.

Die erfindungsgemäße Cyclosporin-Lösung kann eine höhere Wirkstoffmenge je ml Lösung aufnehmen, als dies von Cyclosporin-Formulierungen im Stand der Technik bekannt ist.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit eine Cyclosporin-Lösung, umfassend Dexpantenol, ein anionisches Tensid und ein nichtionisches Tensid oder eine Mischung nichtionischer Tenside.

Dexpantenol ist die Kurzbezeichnung für D-(+)-2,4-Dihydroxy-N-(3-hydroxypropyl)-3,3-dimethylbutyramid.

Das bevorzugte Cyclosporin ist Cyclosporin A.

Die erfindungsgemäße Cyclosporin-Lösung kann den Wirkstoff sowie Dexpantenol, das anionische Tensid und das nichtionische Tensid sowie gegebenenfalls weitere pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe in beliebigen Mengen enthalten, sofern die Menge von Dexpantenol, dem anionischen Tensid und dem nichtionischen Tensid ausreicht, um eine stabile Cyclosporin-Lösung zu bilden.

Bevorzugt umfaßt die Lösung pro Gewichtsteil Cyclosporin 0,2-2 Gewichtsteile Dexpantenol, 0,2-1 Gewichtsteil anionisches Tensid und 0,5-6 Gewichtsteile nichtionisches Tensid oder einer Mischung nichtionischer Tenside.

Im allgemeinen umfaßt die erfindungsgemäße Cyclosporin-Lösung pro Gewichtsteil Cyclosporin 0,2-2, vorzugsweise 0,5-2, beispielsweise 0,7-1,3 Gewichtsteile Dexpantenol, 0,2-1, vorzugsweise 0,3-0,7 Gewichtsteile anionisches Tensid und 0,5-6, vorzugsweise 3-5 Gewichtsteile nichtionisches Tensid oder eines Gemisches nichtionischer Tenside.

Vorteilhaft kann die erfindungsgemäße Cyclosporin-Lösung zusätzlich ein Verdünnungsmittel umfassen. Durch das Verdünnungsmittel wird die Viskosität der Lösung reduziert. Dies hatte den Vorteil, daß bei Abfüllung der Lösung beispielsweise in Weichgelantinekapseln nach der Einnahme der Kapsel deren Inhalt sehr schnell aus der sich öffnenden Kapsel austritt und somit eine gute Resorption des Wirkstoffs gewährleistet ist.

Bei einer Trinklösung, die vor der Applikation in Wasser verdünnt wird, so daß deren Viskosität sehr stark reduziert wird, kann auf einen Verdünnungsmittelzusatz verzichtet werden.

Wenn die erfindungsgemäße Lösung ein Verdünnungsmittel enthalten soll, beträgt dessen Gehalt vorteilhaft 10-40 Gew.-%, insbesondere etwa 20 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Lösung. Das bevorzugte Verdünnungsmittel ist Ethanol.

Als anionisches Tensid kann jedes herkömmliche, pharmazeutisch verträgliche anionische Tensid für die erfindungsgemäße Lösung verwendet werden. Auch kann sowohl ein anionisches Tensid alleine oder eine Mischung aus zwei oder mehr anionischen Tensiden verwendet werden. Beispiele für erfindungsgemäß verwendbare anionische Tenside sind Alkylethersulfate und

Alkansulfonate. Das bevorzugte anionische Tensid ist Natriumlaurylsulfat.

Als nichtionisches Tensid kann jedes herkömmliche, pharmazeutisch verträgliche nichtionische Tensid für die erfindungsgemäße Lösung verwendet werden. Auch kann sowohl ein nichtionisches Tensid alleine oder in Mischung mit anderen nichtionischen Tensiden verwendet werden, wobei eine Mischung nichtionischer Tenside bevorzugt wird. Beispiele für erfindungsgemäß verwendbare nichtionische Tenside sind Glycerin-Polyethylenglycoloxystearat (z.B. Cremophor RH 40), ethoxyliertes hydriertes Ricinusöl und Polysorbat 80, ein Polyoxyethylen (80) sorbitanmonooleat, das unter dem Handelsnamen Tween 80 erhältlich ist. Die bevorzugten nichtionischen Tenside sind Polysorbat 80 und Glycerin-Polyethylenglycoloxystearat.

Eine bevorzugte erfindungsgemäße Lösung besteht aus etwa 11 Gew.-% Cyclosporin A, etwa 11 Gew.-% Dexpantenol, etwa 5,6 Gew.-% anionischem Tensid, etwa 55,6 Gew.-% einer Mischung nichtionischer Tenside, und etwa 16,8 Gew.-% Verdünnungsmittel, insbesondere Ethanol. Diese Lösung eignet sich besonders zum Abfüllen in Weichgelantinekapseln, da sie aufgrund ihrer niedrigen Viskosität sehr schnell aus der sich öffnenden Kapsel austritt und eine gute Resorption des Wirkstoffs gewährleistet. Eine andere bevorzugte erfindungsgemäße Lösung besteht aus etwa 19-26 Gew.-% Cyclosporin A, etwa 8-10 Gew.-% Dexpantenol, etwa 8-10 Gew.-% anionischem Tensid, etwa 44-50 Gew.-% nichtionischem Tensid und etwa 12-14 Gew.-% eines Verdünnungsmittels.

Durch die Kombination von Dexpantenol, einem anionischen Tensid und einem nichtionischen Tensid als Lösungsmittel für Cyclosporin wird eine Cyclosporin-Lösung zur Verfügung gestellt, die sich leicht mit Wasser mischt und dabei eine wässrige, stabile, kolloidale Lösung bildet, die beliebig mit

Wasser verdünnbar ist, ohne daß Cyclosporin präzipitiert. Die erfindungsgemäße Lösung stellt keine Mikroemulsion oder Mikroemulsionskonzentrat dar und besteht ausschließlich aus bekannten pharmazeutischen Stoffen. Sie kann sowohl in Kapseln abgefüllt als auch in Form einer gut schmeckenden Trinklösung dem Patienten verabreicht werden.

Im Vergleich zum Stand der Technik konnte durch die Kombination der genannten Stoffe auf eine lipophile Komponente, die zur Bildung einer Mikroemulsion notwendig ist, verzichtet werden. Völlig unerwartet übernimmt hier Dexpantenol, obwohl es kein Tensid ist, die Rolle eines Lösungsvermittlers, der eine stabile kolloidale Lösung des Cyclosporins im Auflösungsmedium erst ergibt. Weder die in der Formulierung enthaltenen anionischen und nichtionischen Tenside alleine noch in ihrer Kombination sind in der Lage, das Cyclosporin ohne Präzipitation zu lösen.

Durch die überraschend guten Lösungseigenschaften des Dexpantenol kann die Cyclosporin-Konzentration der erfindungsgemäßen Lösung im Vergleich zum Stand der Technik erhöht werden, so daß beispielsweise in Arzneimitteln eine erhöhte Wirkstoffkonzentration erreicht werden kann oder die zu verabreichende Menge der Lösung verringert werden kann. Damit können beispielsweise kleinere, für den Patienten leichter einzunehmende Kapseln hergestellt werden.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit auch ein orales Arzneimittel, das eine vorstehend beschriebene Cyclosporin-Lösung umfaßt.

Bevorzugt handelt es sich bei einem solchen Arzneimittel um Kapseln, in die die Lösung abgefüllt ist. Besonders bevorzugt sind Weichgelantinekapseln. Bei Überprüfung der Auflösungsgeschwindigkeit in Medien verschiedener pH-Werte, wie sie für den Magen-Darm-Trakt typisch sind, wurde eine

weitgehend pH-unabhängige Wirkstofffreisetzung aus den Kapseln gefunden.

In einer anderen Ausführungsform liegt das die erfindungsgemäße Lösung umfassende Arzneimittel als Trinklösung vor, die neben der erfindungsgemäßen Cyclosporin-Lösung weitere übliche, pharmazeutisch verträgliche Zusatzstoffe sowie beispielsweise Geschmacks- und Farbstoffe enthalten kann und die vor ihrer Einnahme beispielsweise mit Wasser auf die gewünschte Konzentration verdünnt werden kann. Die erfindungsgemäße Cyclosporin-Lösung eignet sich somit auch zur leichten Herstellung einer stabilen, wässrigen, gut schmeckenden Trinklösung, die dem Patienten leicht verabreicht werden kann.

Nach Applikation eines erfindungsgemäßen Arzneimittels werden sehr schnell und zuverlässig die notwendigen Cyclosporin-Blutspiegel erreicht, wobei die Gleichmäßigkeit der Blutspiegel höher ist als nach Applikation des im Handel erhältlichen Präparats *Neoral*[®].

Die beschriebene Lösung kann in Form einer verdünnten, wässrigen Lösung zum Einnehmen oder als einzeln dosierte Arzneiform, z.B. in der Ausführung als Kapsel appliziert werden. Beispielsweise kann eine Kapsel eine Einzeldosis von 100 mg Cyclosporin enthalten.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Arzneimittels handelt es sich demnach um Weichgelantinekapseln, die jeweils eine erfindungsgemäße Lösung aus etwa 100 mg Cyclosporin A, etwa 100 mg Dexpantenol, etwa 50 mg Natriumlaurylsulfat, etwa 100 mg Polysorbat 80, etwa 400 mg Glycerin-Polyethylenglyceroloxystearat und etwa 150 mg Ethanol enthalten.

Das erfindungsgemäße Arzneimittel eignet sich insbesondere zur Immunsupprimierung.

Die folgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung näher erläutern.

Beispiel 1

Dieses Beispiel zeigt die Herstellung einer erfindungsgemäßen Cyclosporin-Lösung und eines erfindungsgemäßen Arzneimittels in Form von Weichgelantinekapseln.

Es wurden Weichgelantinekapseln mit einer Füllung folgender Zusammensetzung hergestellt:

Cyclosporin A	100 mg
Dexpanthenol	100 mg
Natriumlaurylsulfat (anionisches Tensid)	50 mg
Polysorbat 80 (nichtionisches Tensid)	100 mg
Glycerin-Polyethylenglycoloxystearat (nichtionisches Tensid)	400 mg
Ethanol (Verdünnungsmittel)	150 mg

Das Cyclosporin A wurde in Ethanol gelöst. Separat davon wurden Natriumlaurylsulfat, Dexpanthenol, Polysorbat 80 und Glycerin-Polyethylenglycoloxystearat unter leichtem Erwärmen klar gelöst. Beide Lösungen wurden homogen gemischt und anschließend in Weichgelantinekapseln abgefüllt.

Beispiel 2

Mit den in Beispiel 1 hergestellten Kapseln wurde eine Absorptionsstudie an sechs Beagle Hunden durchgeführt. Je Hund

wurde eine Kapsel à 100 mg Cyclosporin A im cross-over Versuch im Vergleich zu Neoral® (Zusammensetzung: Cyclosporin A, Ethanol, Glycerin, Maisöl-mono-di-tri-glyceride, Propylenglycol, Macrogol-Glycerolhydroxystearat, alpha-Tocopherol) appliziert und nach 0,5, 1,0, 1,5 und 2,0 Stunden wurden Blutproben entnommen. Die Cyclosporin A-Blutspiegel der entnommenen Proben wurden mittels eines handelsüblichen Enzymimmunoassays bestimmt. In der folgenden Tabelle sind jeweils die sich aus den Blutspiegelkurven ergebenden Mittelwerte mit den Standardabweichungen angegeben.

Tabelle

Präparat	Blutspiegel ng/ml	Standardabweichung ng/ml
Neoral		
0,5 h	457,92	337,28
1,0 h	1222,83	406,48
1,5 h	1616,67	393,71
2,0 h	1432,33	243,08
Testformulierung		
0,5 h	435,67	332,11
1,0 h	1201,5	328,79
1,5 h	1398,17	239,36
2,0 h	1170,67	111,88

Das Beispiel zeigt, daß nach der Applikation der erfindungsgemäßen Cyclosporin-Lösung in Form einer Kapsel sehr schnell und zuverlässig die notwendigen Blutspiegel erreicht werden, wobei die Gleichmäßigkeit der Blutspiegel höher als nach Applikation des Vergleichspräparats ist.

Beispiel 3

Es wurde eine Cyclosporin-Lösung folgender Zusammensetzung hergestellt:

Bestandteile

Ciclosporin A	175 mg	(ca. 19,5 %)
Dexpanthenol	80 mg	(ca. 8,9 %)
Natriumlaurylsulfat (anionisches Tensid)	80 mg	(ca. 8,9 %)
Polysorbat 80	-	
Glycerin-Polyethylen- glycol-stearat	445 mg	(ca. 49,4 %)
<u>Verdünnungsmittel</u>	120 mg	(ca. 13,3 %)
gesamt	900 mg	

Beispiel 4

Es wurde eine Cyclosporin-Lösung folgender Zusammensetzung hergestellt:

Bestandteile

Ciclosporin A	228 mg	(ca. 25,3 %)
Dexpanthenol	75 mg	(ca. 8,4 %)
Natriumlaurylsulfat (anionisches Tensid)	75 mg	(ca. 8,4 %)
Polysorbat 80	-	
Glycerin-Polyethylen- glycol-stearat	410 mg	(ca. 45,5 %)
<u>Verdünnungsmittel</u>	112 mg	(ca. 12,4 %)
gesamt	900 mg	

Patentansprüche

1. Cyclosporin-Lösung, umfassend Dexpantenol, ein anionisches Tensid und ein nichtionisches Tensid oder eine Mischung nichtionischer Tenside.
2. Cyclosporin-Lösung nach Anspruch 1, worin das Cyclosporin Cyclosporin A ist.
3. Cyclosporin-Lösung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Lösung pro Gewichtsteil Cyclosporin 0,2-2 Gewichtsteile Dexpantenol, 0,2-1 Gewichtsteil anionisches Tensid und 0,5-6 Gewichtsteile nichtionisches Tensid oder einer Mischung nichtionischer Tenside umfaßt.
4. Cyclosporin-Lösung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die zusätzlich ein Verdünnungsmittel umfaßt.
5. Cyclosporin-Lösung nach Anspruch 4, worin der Verdünnungsmittelgehalt 10-40 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Lösung beträgt.
6. Cyclosporin-Lösung nach Anspruch 4 oder 5, worin das Verdünnungsmittel Ethanol ist.
7. Cyclosporin-Lösung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin das anionische Tensid Natriumlaurylsulfat ist.
8. Cyclosporin-Lösung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin die nichtionischen Tenside Polysorbat 80 und Glycerin-Polyethylenglycoloxystearat sind.
9. Cyclosporin-Lösung nach einem der Ansprüche 4-8, bestehend aus etwa 11 Gew.-% Cyclosporin A, etwa 11 Gew.-% Dexpantenol, etwa 5,6 Gew.-% anionischem Tensid, etwa 55,6 Gew.-% einer

Mischung nichtionischer Tenside und etwa 16,8 Gew.-% eines Verdünnungsmittels, insbesondere Ethanol.

10. Cyclosporin-Lösung nach einem der Ansprüche 4-8, bestehend aus etwa 19-26 Gew.-% Cyclosporin A, etwa 8-10 Gew.-% Dexpantenol, etwa 8-10 Gew.-% anionischem Tensid, etwa 44-50 Gew.-% nichtionischem Tensid und etwa 12-14 Gew.-% eines Verdünnungsmittels.

11. Orales Arzneimittel, umfassend eine Lösung nach einem der Ansprüche 1-10.

12. Arzneimittel nach Anspruch 11, wobei die Lösung in Kapseln abgefüllt ist.

13. Arzneimittel nach Anspruch 12, wobei die Kapseln Weichgelantinekapseln sind.

14. Arzneimittel nach Anspruch 11, wobei die Lösung in Form einer Trinklösung vorliegt.

15. Verwendung einer Lösung nach einem der Ansprüche 1-10 zur Herstellung einer stabilen, wässrigen, kolloidalen Cyclosporin-Lösung.

16. Verwendung einer Lösung nach einem der Ansprüche 1-10 zur Herstellung eines oralen Arzneimittels zur Immunsupprimierung.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/10358

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K38/13 A61K9/48 A61K47/10 A61K9/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 40094 A (ABBOTT LAB) 17 September 1998 (1998-09-17) page 11 -page 12; examples 16,17 ---	1-16
A	US 4 996 193 A (HEWITT CHARLES W ET AL) 26 February 1991 (1991-02-26) column 13; example 2 ---	1-16
A	EP 0 711 550 A (HANMI PHARM IND CO LTD) 15 May 1996 (1996-05-15) page 14 ---	1-16
A	GB 2 228 198 A (SANDOZ LTD) 22 August 1990 (1990-08-22) page 29 -page 30 ---	1-16
		-/--



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 May 2000

Date of mailing of the international search report

31/05/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Boulois, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/10358

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 798 333 A (SHERMAN BERNARD C) 25 August 1998 (1998-08-25) page 6; example 5 -----	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/10358

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
WO 9840094	A 17-09-1998	AU 6461898 A	29-09-1998	EP 0969856 A	12-01-2000
		NO 994266 A	10-11-1999	US 6008192 A	28-12-1999
US 4996193	A 26-02-1991	CA 2077647 A	08-07-1992	EP 0518872 A	23-12-1992
		WO 9211860 A	23-07-1992	US 5540931 A	30-07-1996
EP 0711550	A 15-05-1996	CN 1128671 A	14-08-1996	JP 8310964 A	26-11-1996
		KR 167696 B	15-01-1999	US 5603951 A	18-02-1997
GB 2228198	A 22-08-1990	BE 1005236 A	08-06-1993	CH 680650 A	15-10-1992
		CY 1886 A	05-04-1996	DE 4005190 A	23-08-1990
		FR 2643262 A	24-08-1990	HK 149595 A	29-09-1995
		IT 1240765 B	17-12-1993	JP 1888154 C	07-12-1994
		JP 2255623 A	16-10-1990	JP 6011703 B	16-02-1994
		US 5977066 A	02-11-1999	US 5639724 A	17-06-1997
		US 5759997 A	02-06-1998	US 5652212 A	29-07-1997
US 5798333	A 25-08-1998	NONE			

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/10358

A. Klassifizierung des Anmeldungsgegenstandes
 IPK 7 A61K38/13 A61K9/48 A61K47/10 A61K9/08

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 98 40094 A (ABBOTT LAB) 17. September 1998 (1998-09-17) Seite 11 -Seite 12; Beispiele 16,17 ---	1-16
A	US 4 996 193 A (HEWITT CHARLES W ET AL) 26. Februar 1991 (1991-02-26) Spalte 13; Beispiel 2 ---	1-16
A	EP 0 711 550 A (HANMI PHARM IND CO LTD) 15. Mai 1996 (1996-05-15) Seite 14 ---	1-16
A	GB 2 228 198 A (SANDOZ LTD) 22. August 1990 (1990-08-22) Seite 29 -Seite 30 ---	1-16
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzipiels oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

25. Mai 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

31/05/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Boulois, D

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/10358

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 798 333 A (SHERMAN BERNARD C) 25. August 1998 (1998-08-25) Seite 6; Beispiel 5 -----	1-16

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/10358

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9840094	A	17-09-1998	AU	6461898 A	29-09-1998
			EP	0969856 A	12-01-2000
			NO	994266 A	10-11-1999
			US	6008192 A	28-12-1999
US 4996193	A	26-02-1991	CA	2077647 A	08-07-1992
			EP	0518872 A	23-12-1992
			WO	9211860 A	23-07-1992
			US	5540931 A	30-07-1996
EP 0711550	A	15-05-1996	CN	1128671 A	14-08-1996
			JP	8310964 A	26-11-1996
			KR	167696 B	15-01-1999
			US	5603951 A	18-02-1997
GB 2228198	A	22-08-1990	BE	1005236 A	08-06-1993
			CH	680650 A	15-10-1992
			CY	1886 A	05-04-1996
			DE	4005190 A	23-08-1990
			FR	2643262 A	24-08-1990
			HK	149595 A	29-09-1995
			IT	1240765 B	17-12-1993
			JP	1888154 C	07-12-1994
			JP	2255623 A	16-10-1990
			JP	6011703 B	16-02-1994
			US	5977066 A	02-11-1999
			US	5639724 A	17-06-1997
			US	5759997 A	02-06-1998
			US	5652212 A	29-07-1997
US 5798333	A	25-08-1998	KEINE		

THIS PAGE BLANK (USPTO)